PARIJS

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU

Année 1973 N° 62

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS

U.E.R. BROUSSAIS - HOTEL-DIEU PARIS

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Doctorat d'Etat)

par

Jean-Claude CHEVALLIER,

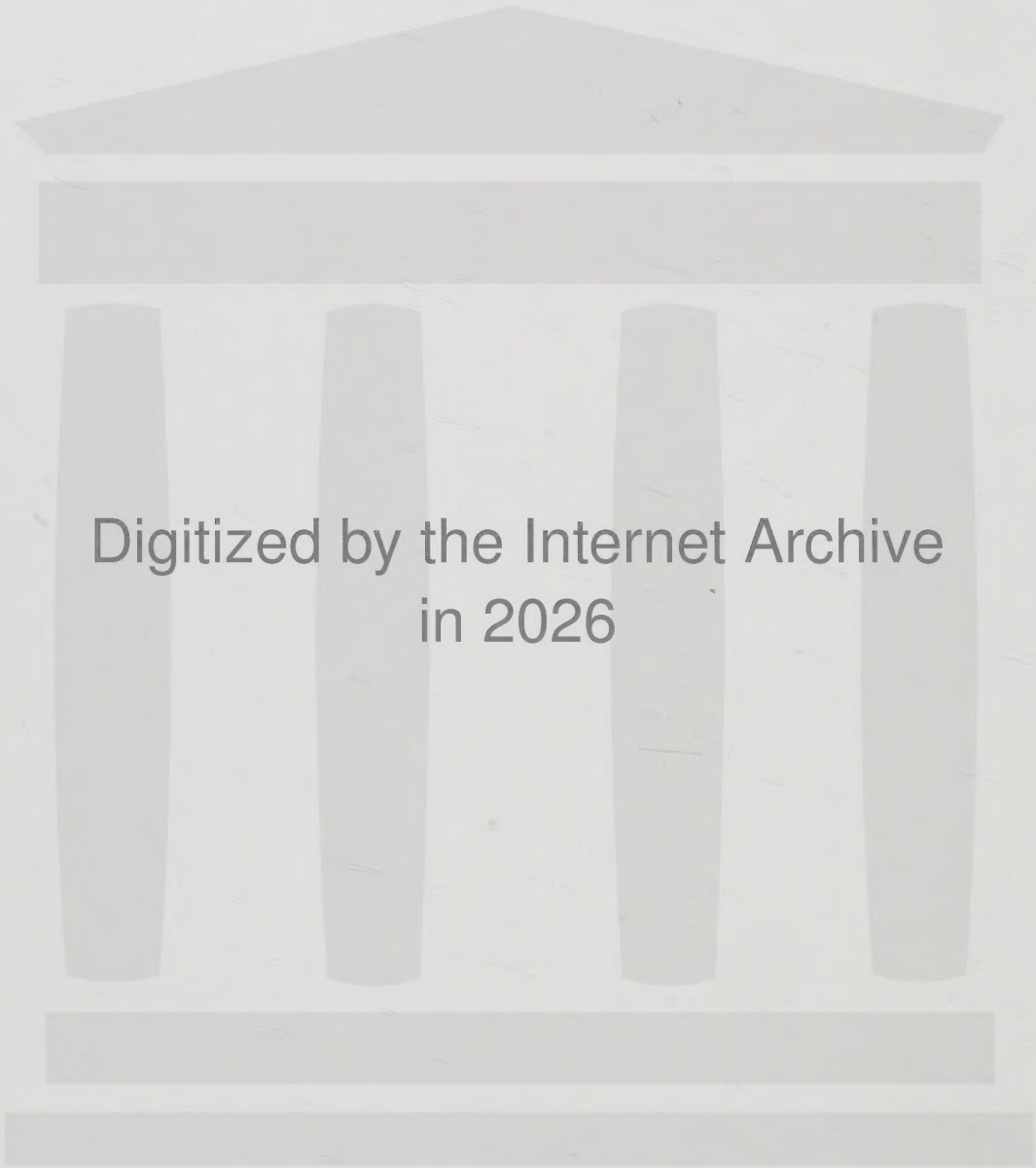
né le 26 août 1941 à PARIS (11e)

présentée et soutenue publiquement le 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE D'UN NEUROLEPTIQUE : LE PIMOZIDE

Président : Monsieur H. FLAVIGNY, Professeur.

Doyen de la Faculté
de Médecine
Broussais - Hôtel-Dieu

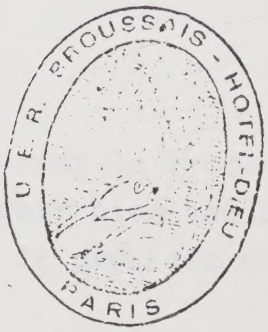

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548005_0026

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU

Année 1972 N°

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS



T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Doctorat d'Etat)

par

Jean-Claude CHEVALLIER,

né le 26 août 1941 à PARIS (11e)

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE D'UN NEUROLEPTIQUE : LE PIMOZIDE

Président : Monsieur H. FLAVIGNY, Professeur.

Doyen de la Faculté
de Médecine
Broussais - Hôtel-Dieu

Je remercie Monsieur le Professeur H. FLAVIGNY d'avoir bien voulu me faire l'honneur de présider cette thèse.

I N T R O D U C T I O N

La découverte de certaines drogues agissant sur le psychisme des sujets traités a permis à la thérapeutique psychiatrique de faire des progrès considérables, d'une part en offrant au médecin la faculté d'agir directement sur la symptomologie, en rendant, d'autre part possible par ce moyen l'instauration d'une relation psychothérapique jusqu'à là impraticable dans de nombreux cas, ou rendue inefficace par l'absence de contacts satisfaisants avec la personne atteinte de "troubles mentaux".

Parmi ces médicaments ayant révolutionné la pratique psychiatrique, les neuroleptiques sont, sans conteste, les plus remarquables, tant par leur efficacité que par la très grande étendue de leur champ d'action.

C'est à Monsieur DELAY que revient le mérite d'avoir proposé une définition précise permettant de classer une drogue d'après son action dans le groupe des neuroleptiques. Il a, pour ce faire, fait appel à cinq critères qu'il n'est pas inutile de rappeler ici :

Ces substances :

- provoquent un état d'abaissement de l'activité mentale sans action hypnotique vraie ;

- ont une action intense contre les états d'agressivité et d'excitation ;

- présentent une action anti-psychotique, notion faisant appel à la nosologie psychiatrique ;

- comportent la présence constante de deux types d'actions secondaires :

  . actions neuro-végétatives (en particulier abaissement de la tension),
  . actions neurologiques de nature extra-pyramidale ;

- ont un point d'impact sous-cortical.

Etant donné l'importance pour la clinique psychiatrique de la découverte de ce type de médicaments, il était prévisible que de nombreux laboratoires feraient tendre leurs recherches dans cette direction. Et il est de fait que ces dernières années ont vu se multiplier sans cesse le nombre des produits susceptibles d'être utilisés comme neuroleptiques.

Cette prolifération a deux conséquences sur le plan pratique :

- la possibilité d'affiner au maximum la prescription, c'est-à-dire de pouvoir donner à un malade le médicament le plus capable de réduire le ou les symptomes présentés ;

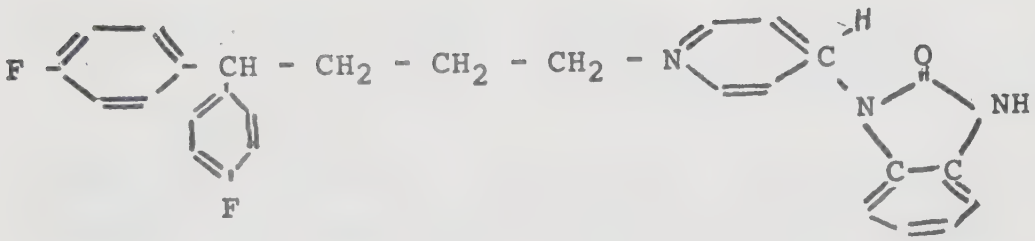
- la diminution progressive, au fur et à mesure de la découverte de nouvelles molécules, des effets secondaires induits qui parfois limitent considérablement la possibilité d'application de la thérapeutique.

C'est une de ces nouvelles molécules, le Pimozide, que cette thèse se propose d'étudier.

FORMULE CHIMIQUE

La molécule de Pimozide est dérivée de la diphényl-butylpipéridine.

Sa formule développée se présente ainsi :



1 - (4,4 bis (p-fluorophényl) butyl) - 4-pipéridyl - 2 benzimidazolone

Il s'agit donc d'un diphényl fluoré butylpipéridine.

De la similitude de sa molécule avec celles des butyrophénones, on peut présumer l'effet incisif de ce neuroleptique.

D'autre part, l'équilibre qui apparaît entre les fractions lépophile et hydrophile de la molécule permet d'envisager une bonne absorption à travers la muqueuse intestinale et une action prolongée dans le temps.

ETUDE TOXICOLOGIQUE DU PIMOZIDE

L'expertise toxicologique du produit a été faite par le Docteur JACOB, Expert agréé en Pharmacologie et en Toxicologie.

TOXICITE AIGUE.

La toxicité aigüe du Pimozide a été étudiée sur le rat et sur la souris.

Chez le rat, il n'a pas été constaté de léthalité jusqu'au quatrième jour pour des doses de 2 g/kg/jour, administrées per os. Trois animaux sur un lot de dix rats sont morts après le quatrième jour (rappelons que la posologie humaine maximum précisée par le laboratoire est de : 0,3 mg/kg/jour).

Chez la souris, la dose léthale 50, calculée d'après la méthode de KARBER et BEHRENS, se situe à 2,890 g/kg.

Aux doses comprises entre 2 et 3 g/kg, le Pimozide exerce une action sédative assez nette sur les animaux qui ont même présenté des signes de catalepsie pendant quelques heures. Après cette période, les animaux ont récupéré intégralement leur contractibilité volontaire des muscles.

D'autre part, à des doses comprises entre 2,5 et 5 g/kg, des convulsions ont été observées chez la souris, 24 à 48 heures après administration du produit.

TOXICITE CHRONIQUE.

La toxicité chronique du Pimozide a été étudiée sur le rat et sur le lapin.

L'administration a été effectuée sur la moitié des animaux pendant 90 jours à des doses de 0,9 et 3 mg/kg, per os, soit trois et dix fois la posologie humaine maximum, et sur l'autre moitié pendant 150 jours aux mêmes doses.

Aucune mortalité imputable au traitement n'a été constatée pendant l'expérimentation.

Chez les rats, le Pimozide exerce une forte action sédative et des signes de catalepsie ont été constatés. Les mêmes phénomènes sont signalés pour de fortes doses de produit ingéré, mais les animaux récupèrent aussi vite que ceux traités à de faibles doses.

A faibles doses, il a été constaté un ptosis chez 1/3 des rats et à des doses fortes, chez 2/3 des animaux. Aucun trouble digestif n'a pu être observé.

La courbe de poids des animaux montrait une diminution de l'accroissement pondéral dans les premières semaines, mais une nette tendance à l'augmentation pendant la fin de l'expérimentation, et cela à toutes les doses administrées.

L'hémogramme n'a montré aucune modification significative par rapport aux animaux témoins et cela à toutes les doses utilisées.

Les examens biochimiques n'ont montré aucune modification concernant la glycémie, le cholestérol sanguin, les transaminases S.G.O.T., les transaminases S.G.P.T., l'urée sanguine, la créatinine et les protéines totales.

La diurèse n'a varié que peu pendant le traitement. Il n'a pas été retrouvé de sucre ni d'albumine dans les urines.

Les examens anatomopathologiques ont montré des lésions inflammatoires, en particulier hépathiques, affectant la moitié des lapins, mais sans prédominance sur le lot ayant reçu les doses les plus importantes.

On a pu enfin noter qu'il n'existait aucune différence significative entre les différents groupes et, en particulier, aucune lésion de toxicité chronique.

A la lumière de ces résultats expérimentaux, le Pimozide a pu être proposé aux essais cliniques.

RAPPEL DES PROPRIETES CLINIQUES
ET CONDITIONS DE L'EXPERIMENTATION.

Le Pimozide est présenté par le laboratoire* comme un neuroleptique :

1°/ purement incisif, n'ayant aucune activité sur les états d'agitation ou les troubles de l'humeur ;

2°/ d'activité voisine de celle de l'Halopéridol en ce qui concerne les manifestations délirantes et les phénomènes d'automatisme mental ;

3°/ pouvant engendrer des troubles secondaires, en général réduits et facilement combattus, de la lignée des troubles induits par les neuroleptiques incisifs (en particulier, troubles extra-pyramidaux) ;

4°/ dont la pharmaco-dynamique permet la prescription par prise quotidienne unique, l'action étant étalée sur plus de 24 heures.

Les travaux déjà effectués, en particulier par le Docteur M. ROPERT à l'Hôpital Perray-Vaucluse, ont confirmé :

1°/ l'action anti-psychotique, en ce qui concerne les syndromes délirants et les hallucinations ;

2°/ l'absence totale d'activité sur les états d'agitation et les troubles thymiques.

*LE BRUN ORAP 4

N'étant pas chargé de l'expérimentation clinique du médicament (et n'ayant d'ailleurs pas les moyens de conduire cette étude à bon terme), je n'avais pas le droit vis-à-vis des malades qui m'étaient confiés d'utiliser le Pimozide dans des cas où son inefficacité avait déjà été démontrée.

Au cours de cette modeste contribution à l'étude de ce neuroleptique nouveau, je me suis donc appliqué à choisir des malades ayant le maximum de chances de bénéficier du traitement : c'est-à-dire, dans la majorité des cas, des malades présentant des syndromes délirants chroniques.

La thérapeutique par le Pimozide a été appliquée le plus souvent en relai du traitement classique institué pendant la phase aigüe, et une fois obtenue la sédation recherchée, plus rarement d'emblée, dans d'autres cas, à titre cette fois d'essai, après échec de la thérapeutique classique.

Cette façon de procéder explique donc un nombre de cas favorables supérieur à ce qu'on peut attendre en général d'un médicament quel qu'il soit, employé au hasard des indications psychiatriques les plus diverses.

Il va de soi que ces résultats ne peuvent être interprétés sans tenir compte de ce contexte particulier.

POSOLOGIE et PRECAUTION d'EMPLOI

La posologie conseillée varie de 1 à 20 mg pour un adulte en une seule prise (de préférence vespérale) par jour. (Les 20 mg ont parfois été largement dépassés par certains expérimentateurs).

Les précautions d'emploi et les contre-indications sont les mêmes que pour la majorité des autres neuroleptiques.

OBSERVATIONS

Observation n° 1

M. D. Lucien 41 ans

Délire paranoïaque avec syndrome d'influence et hallucinations auditives survenu brutalement.
Episode sans doute favorisé par une alcoolisation "professionnelle" importante.

TRAITEMENT.

Halopéridol à doses croissantes (jusqu'à 18 mg par jour), jusqu'à disparition rapide du délire en une quinzaine de jours.

Le relai est alors pris par le Pimozide : 20 mg, puis diminution progressive.

Le malade sortira au bout d'un mois, avec 4 mg.

RESULTATS.

La réduction puis la critique du délire obtenues grâce à l'Halopéridol se sont maintenues après la substitution par le Pimozide.

Des EFFETS SECONDAIRES,

(principalement d'ordre extrapyramidal) très importants, aussi bien avec l'Halopéridol qu'avec le Pimozide ont été observés, tant aux doses importantes qu'aux doses faibles. (en particulier, raideurs ++ avec roue dentée, akatysie, "impatiences dans les jambes", dandinements, troubles oculaires, sécheresse de la bouche).

De fortes doses d'Artane, des injections de Ponalide (et même de Chlorpromazine) ont été faites sans résultats.

A sa sortie, le malade interrompra son traitement en raison des effets secondaires irréductibles. Tout rentre dans l'ordre au bout de 48 heures.

A noter une petite rechute au bout de six mois avec quelques hallucinations critiquées par le malade qui vient immédiatement en consultation.

Un traitement par le Pimozide (16 mg/jour) est institué seul, sans qu'on ait recours à l'hospitalisation.

Les résultats sont excellents en quelques jours, mais les mêmes inconvénients dus aux effets secondaires se reproduisent de façon tout aussi irréductible et le malade interrompt de nouveau son traitement.

Observation n° 2

Mme C. Augustine 65 ans

Moment fécond d'une psychose hallucinatoire chronique évoluant depuis 25 ans, avec imprégnation alcoolique marquée.
Délire habituellement enkysté.
Ne prend aucun traitement à l'extérieur.

Le TRAITEMENT

est entrepris directement avec le Pimozide et on atteint rapidement 150 gouttes/jour.
On est obligé d'ajouter du Neuleptil pour combattre l'agitation et l'opposition de la malade.

Les RESULTATS

sont assez bons quoique assez lents à obtenir et on arrive à faire cesser les hallucinations.

Le délire est moins actif, mais la conviction délirante reste totale.

Sort avec 8 mg de Pimozide et 5 mg d'Artane par jour (ne prendra pas son traitement).

EFFETS SECONDAIRES.

Voisins de zéro.

Observation n° 3

M. D. Michel 35 ans

Délire paranoïde avec agitation surtout verbale.
Nombreux épisodes identiques depuis une dizaine d'années, entrecoupés de périodes pendant lesquelles les troubles sont totalement absents (rémissions de deux mois à deux ans).

TRAITEMENT.

16 mg/jour de Pimozide
5 mg d'Artane

RESULTATS.

Sédation progressive des troubles en un mois.

EFFETS SECONDAIRES.

Phénomène de "roue dentée" au coude.
Sensation de raideur décrite par le malade.

Les effets cliniques semblent ici superposables à ceux obtenus avec l'Halopéridol au cours des épisodes antérieurs.

Ce malade refuse toujours tout traitement après sa sortie de l'hopital.

Observation N° 4

M. I. Ahmad 36 ans

Syndrome dépressif avec délire de persécution mal systématisé et plaintes hypocondriaques évoluant depuis 2 ans, au cours desquels le malade s'est progressivement désocialisé.

TRAITEMENT.

Diazépam : 30 mg/jour
Anafranil : doses croissantes jusqu'à 150 mg (voie orale)
Hept-a-Myl,
Pimozide : 20 mg
Artane : 10 mg.

RESULTATS.

Aucun résultat n'est obtenu, ni sur la thymie et l'asthénie, ni sur le délire, ni sur les somatisations.

EFFETS SECONDAIRES.

Hypomimie,
Sècheresse de la bouche

Malgré l'absence d'amélioration, la sortie a été finalement acceptée par le malade et réalisée pour éviter la chronicisation définitive et l'hospitalisme.

Observation n° 5

M. V. Claude 41 ans

Schizophrénie catatonique.
Hospitalisé depuis 20 ans.
Reste le plus souvent sans traitement médicamenteux dans le service.

TENTATIVE DE TRAITEMENT PAR PIMOZIDE.

8 mg/jour

La dose n'est pas augmentée en raison du syndrome pseudo-parkinsonien important et non réduit par les correcteurs. Ce syndrome existait avant l'instauration du traitement par le Pimozide (séquelles des traitements antérieurs ?).

RESULTATS.

Nuls.
Tentative interrompue au bout d'un mois.

Observation n° 6

M. J. Alain 32 ans

Schizophrénie fruste avec épisodes marqués par l'arrêt du travail et un apragmatisme presque total avec apparition de thèmes délirants non systématisés.

TRAITEMENT.

Prenait en cure d'entretien :
4 mg d'Halopéridol par jour,
100 mg de Chlorpromazine.

Substitution de l'Halopéridol par :
8 mg de Pimozide, avec maintien du Largactil.

RESULTATS.

Amélioration clinique très nette avec disparition du délire et reprise des activités professionnelles au bout d'un mois.

Le malade se déclare très soulagé et en pleine forme.

EFFETS SECONDAIRES.

Nuls.

Observation nº 7

Mme M. 55 ans

Présente depuis longtemps un délire interprétatif de persécution.
Arrive cependant à mener une vie à peu près normale "malgré les persécutions de ses voisins".

TRAITEMENT

par Pimozide (8mg/jour),("pour l'aider à mieux supporter ses ennuis")

RESULTATS.

Effet nul sur le délire.
Interrompra son traitement au bout de trois semaines, à cause des effets secondiares.

EFFETS SECONDAIRES.

"Ne tient pas en place".
De plus, se plaint d'une sècheresse importante de la bouche.

Observation n° 8

M. G. 31 ans

Syndrome schizophrénique avec niveau intellectuel médiocre.
Incarcéré pour vol, aurait vu une nette régression de ses idées délirantes grâce à une thérapeutique neuroleptique (?) prescrite alors qu'il était en prison.
Envoyé à sa sortie à Perray-Vaucluse pour stabilisation.
A son arrivée, ne semble pas dissocié.
Persistance de quelques hallucinations psychiques plus ou moins critiquées.
Continue à croire à la télépathie, etc.

TRAITEMENT.

12, puis 16, puis 20 mg de Pimozide par jour.
Artane : 10 mg.

Aucun effet sur les hallucinations et les idées délirantes résiduelles.

Un traitement par l'Halopéridol ne donne pas plus de résultat.

EFFETS SECONDAIRES.

Pendant le traitement par Pimozide, modérés : simplement hypomimie.

Ce malade finit par sortir au bout de deux mois en exprimant de vagues désirs de réinsertion.
N'est jamais venu au dispensaire.

Observation n° 9

Mlle N. Jacqueline 45 ans

Episode mélancolique au cours d'une psychose maniaco-dépressive évoluant depuis longtemps.
Objectivation spontanée d'idées délirantes.

TRAITEMENT d'appoint par Pimozide :
8 mg/jour, accompagnant un traitement classique par imipraminiques et tranquilisants.

RESULTATS.

Disparition des idées délirantes en même temps que de l'accès mélancolique, au bout de six semaines.

Il est difficile d'affirmer ici la part de l'effet du Pimozide sur le délire, et par ce biais, sur l'accès mélancolique.

EFFETS SECONDAIRES.

Nuls.
(l'hypotension stable et modérée observée étant plus probablement induite par les sédatifs).

Observation n° 10

M. L. Marc 46 ans

Syndrome de persécution à son travail évoluant depuis deux ans vers la chronicité, avec des phases plus aigües.

TRAITEMENT.

12 mg, puis 16 mg de Pimozide par jour,
25 mg de Nozinan.
Aucun correcteur.

RESULTATS.

Rétrocession rapide du délire avec critique de celui-ci. Le malade exprime le désir de reprendre son travail au bout d'un mois, après réduction de la dose à 5 mg de Pimozide. Le Nozinan est maintenu (le soir).

EFFETS SECONDAIRES.

Hypertonie discrète aux muscles supérieurs.

Observation n° 11

Mme R. Yvonne 37 ans

Présente, pour la troisième fois en quatre ans, un syndrome délirant à thèmes d'influence et de persécution.
Les épisodes précédents semblent avoir rétrocédé en trois semaines à un mois sous Halopéridol.
(Traitement d'entretien Halopéridol : 6 mg/jour).

TRAITEMENT.

Pimozide : 16 mg/jour,
Chlorpromazine : 50 mg.
Pas de correcteur.

RESULTATS.

Amélioration nette (au bout d'une semaine) du délire qui ne perturbe plus la vie de relation de la malade.

Sort avec 8 mg de Pimozide.

La malade apprécie la simplification du traitement.

EFFETS SECONDAIRES.

"Roue dentée" du coude et du poignet.
Hypomimie légère.
La malade ne se sent pas génée.

Observation nº 12

M. P. Michel 30 ans

Hospitalisé depuis douze ans pour un syndrome dissociatif, il présente encore un vaste délire paranoïde peu extériorisé.

Calme et apragmatique, il n'a plus aucun traitement médicamenteux depuis longtemps, mais certains membres du personnel ont réussi à garder avec lui des contacts verbaux.

TRAITEMENT par Pimozide :

8 mg, puis 12 mg par jour,
Artane : 10 mg.

RESULTATS.

Réapparition ra pide d'un délire actif avec anxiété psychotique et agitation.

Les réactions du personnel ont conduit à faire cesser l'expérience et donc à considérer le résultat comme nul ou plutot nuisible.

Il s'agissait pourtant, sans doute, du résultat le plus intéressant de toute cette expérimentation.

EFFETS SECONDAIRES.

Raideurs des membres.

Observation nº 13

Mme J. 45 ans

Est en proie à un délire de jalousie très actif.
Vient, d'ailleurs, adressée par une amie, afin qu'on l'aide à confondre son mari et non pour que l'on s'occupe d'elle.

Un TRAITEMENT

est pourtant tout d'abord accepté :
Pimozide : 8 mg par jour.

Revient la semaine suivante, ayant abandonné son traitement au bout de 3 jours à cause des effets secondaires (voir plus loin).

On prescrit alors, en plus du Pimozide,
de l'Artane : 10 mg
du Sulfarlem S 25 aux trois repas.

Malgré cela réapparition des effets secondaires dès la reprise du traitement que la malade abandonne définitivement.

RESULTATS.

Evidemment nuls, dans ces conditions.

EFFETS SECONDAIRES.

Akathisie,
Dandinements,
Raideurs des membres
Imprécisions des mouvements
Sècheresse de la bouche

Observation nº 14

Mme B. Germaine 67 ans

Psychose hallucinatoire chronique évoluant depuis de nombreuses années.
Polyhallucinations auditives, visuelles, cenestopathies.
Phénomènes psycho-sensoriels.
Fond de détérioration.
(internement antérieur en 1961 à l'Hopital de Vaucluse).

TRAITEMENT.

On débute le 26/01/72, en commençant par 60 gouttes.
Augmentation de 20 gouttes par jour, jusqu'à 120 gouttes.

Traitement associé : Hydergine.

RESULTATS.

Après 15 jours de traitement, disparition des hallucinations auditives, et notamment du commentaire des actes.

Persistance du captage par les rayons lumineux et les appareils fixés au plafond.

Après un mois de traitement, l'amélioration semble stable : disparition complète des phénomènes hallucinatoires et cenestopathiques.
Persistance de quelques éléments délirants de type persécutif.

EFFETS SECONDAIRES.

Tremblements importants.

Observation nº 15

Mme J. Sophia 35 ans

Troisième hospitalisation.
Idées délirantes (au sujet d'une syphillis pourtant traitée), accompagnant un état dépressif grave évoluant depuis trois ans.

TRAITEMENT.

Pimozide : 8 mg par jour,
Anxiolytiques,
Traitement anti-dépresseur,
Artane.

RESULTATS.

Arrive à sortir et à mener une vie à peu près normale, mais :

1º/ est toujours dépressive,

2º/ les obsessions existent toujours tout en étant moins paralysantes pour la malade.

EFFETS SECONDAIRES.

Raideur légère mais généralisée (se plaint "d'être toute drôle")
Sècheresse de la bouche.

Observation nº 16

Mlle L. Geneviève 29 ans

Paraphrénie avec délire fantastique, aux thèmes changeants, polymorphes, où dominent les idées de grandeur, d'agression sexuelle, etc.

En cours de traitement ambulatoire par l'Halopéridol à la dose de 6 mg par jour depuis un an.

TRAITEMENT.

Pimozide : 12 mg, puis 16 mg par jour pendant un mois, puis baisse de la dose quotidienne à 8 mg.

A cette dernière dose, on note une diminution des effets thérapeutiques antérieurs, avec réapparition de thèmes délirants.

On augmente à nouveau la dose à 16 mg/jour, dose maintenue depuis deux mois.

RESULTATS.

Traitement bien accepté par la malade.
Celle-ci se déclare "moins génée", bien qu'elle avoue son incapacité à expliquer en quoi consiste son mieux être.

EFFETS SECONDAIRES.

Tremblement digital.
Discrète hypertonie des membres supérieurs.
Hyposialorrhée.

Observation n° 17

Mlle C. Andrée 46 ans

Episode délirant, de type paraphrénique, avec préoccupations mystiques et automatisme mental entraînant de petites auto-mutilations.
Nombreux épisodes de ce type depuis une vingtaine d'années.

TRAITEMENT et EVOLUTION.

Sédation rapide des troubles sous traitement :
Halopéridol : jusqu'à 16 mg/jour,
Chlorpromazine : 200 mg,
Diazépam,
2 Artane 5.

Après diminution progressive des doses, remplacement de l'Halopéridol (alors 6 mg) par le Pimozide : 12 mg.

La stabilisation des troubles se poursuit.

La malade sort avec :
8 mg de Pimozide,
2 Largatrex 25.

EFFETS SECONDAIRES.

Pratiquement nuls.

Observation n° 18

M. D. Jean-Pierre 24 ans

Apparition brutale d'une confusion importante avec lenteur d'idéation et barrages.
Au bout de 48 heures, disparition de la confusion et mise en évidence d'un délire flou à thème d'influence avec hallucinations auditives.
On n'observe curieusement aucun trouble de la thymie.

TRAITEMENT.

Halopéridol à doses croissantes, jusqu'à disparition du délire.
Le relai est pris par le Pimozide : 12 mg par jour.

RESULTAT.

L'amélioration se poursuit et la sortie peut être accordée.

EFFETS SECONDAIRES.

Très peu marqués ; d'ordre extrapyramidal : petite "roue dentée" au coude ne nécessitant pas de correcteur.

EVOLUTION.

Rechute sur un mode dépressif et apathique.
Aucune efficacité de la thérapeutique anti-dépressive.

Observation n° 19

M. P. André 47 ans

Délire de persécution interprétatif et hallucinations
avec essai de mettre le feu à son immeuble.
Plusieurs hospitalisations antérieures.
L'hospitalisation actuelle remonte au 6/09/71.

Le TRAITEMENT

a tout d'abord associé :
Halopéridol,
Nozinan,
Valium
Pimozide : début du traitement en novembre 1971, pour remplacer progressivement l'Halopéridol :
20 gouttes par jour, en augmentant de 10 gouttes/jour,
jusqu'à 180 gouttes.

Le malade est actuellement toujours en traitement
(12 mg de Pimozide/jour).

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT.

L'amélioration a été très lente à obtenir, puisque ce n'est qu'en janvier 1972 que l'on constate :
un meilleur contact,
la diminution des phénomènes hallucinatoires et cénestopathiques,
mais la conviction délirante reste absolue.

A ce jour, le 01/10/72, le malade s'occupe dans le service.
Il est calme et n'extériorise plus son délire.

Observation n° 19 (suite)

EFFETS SECONDAIRES.

Bonne tolérance.

RESULTAT.

Moyen, avec un délai très long.

RESUME DES OBSERVATIONS

Nº	Diagnostic	Hospit. ou Disp.	Résul-tats	Effets secondaires	Remarques
1	Délire para-noïaque	H	T.B.	Extra-pyr +++	Halopéridol, puis Pimozide. Quand rechute : Pimozide seul.
2	P H C	H	M	0	Pimozide + neurol. sédatif
3	Schizophrénie paranoïde	H	B	Extra-pyr. +	Pimozide seul.
4	≤ dépressif D. hypochondr.	H	0	Extra-pyr. + Hyposialorrhée	Pimozide + thérapeutique anti-dépressive.
5	Schizo. catat.	H	0	Extra-pyr. ++	Pimozide seul.
6	Schizo. simple	D	B	0	Substit. Halopéridol par P.
7	D. paranoïaque	D	0	Extra-pyr. ++ Hyposialorrhée.	Pimozide seul. Abandon du traitement.
8	Schizophrénie	H	0	Extra-pyr. +	Pimozide puis Halopéridol.
9	Mélancolie	H	B(?)	0	P. + thérap. anti-dépressive.
10	D. paranoïaque	D	T.B.	Extra-pyr. +	Pimozide seul.
11	D. paranoïaque	H	B	Extra-pyr. +	Pimozide seul.
12	Schizophrénie paranoïde	H	0	Extra-pyr. ++	Pimozide seul. Désinhibition avec réactivation du délire.
13	D. paranoïaque	D	0	Extra-pyr. +++	Pimozide. Abandon du traitement
14	P H C	H	B	Extra-pyr. ++	Pimozide seul.
15	≤ dépressif Eléments délir.	H	M	Extra-pyr. + Hyposialorrhée.	Pimozide + thérapeutique anti-dépressive
16	Paraphrénie	H	B	Extra-pyr. + Hyposialorrhée.	Pimozide ↗ 16 mg. Reprise élém. délir. qd ↘ posol.
17	Paraphrénie	H	B	0	Halopéridol, puis Pimozide.
18	Schizophrénie	H	M	Extra-pyr. +	Halopéridol, puis Pimozide. Disparition du délire mais rechute sur mode dépressif.
19	D. paranoïaque	H	M	0	Halopéridol, puis Pimozide.

Note : Les résultats ont été classés en quatre catégories : Très Bons, Bons, Médiocres ou nuls (0).

TABLEAU SYNOPTIQUE DES RESULTATS

	Nombre de cas	Très bien	Bien	Médiocres	Nuls (ou négatifs
Délires paranoïdes	2		1		1 (réactivation du délire)
Autres cas de schizophrénie	4		1	1	2
Délires chroniques non schizophréniques	10	2	4	2	2 (abandon du Tt
Eléments délirants accompagnant un autre syndrome	3		1	1	1
TOTAUX	19	2	7	4	6

EFFETS SECONDAIRES EXTRA-PYRAMIDAUX

	+++	++	+	0
Nombre de cas	2	4	8	4

DISCUSSION DES RESULTATS

On remarque que des résultats satisfaisants (ou très satisfaisants) ont été obtenus dans 9 cas sur 19.

Si l'on tient seulement compte de l'action du produit dans les cas de délires chroniques non schizophréniques, on constate 6 bons ou très bons résultats sur 10, ce qui est d'autant plus significatif que deux fois (observations nº 7 et nº 13), le traitement a été abandonné précocément, ce qui ramène en réalité à 8 le nombre des observations réellement utilisables.

Il faut, toutefois, se rappeler, avant toute interprétation, de la façon dont les malades ont été sélectionnés en fonction des résultats des expérimentations antérieures (voir page 8).

D'autre part, un certain nombre de fois, le Pimozide n'a été utilisé qu'en relai d'un traitement classique, le succès ayant déjà été obtenu par celui-ci ; on s'est donc contenté d'observer le maintien sous Pimozide de l'amélioration constatée (observations nº 1, 17, 18 et 19).

Il n'en reste pas moins que l'on a pu en plusieurs occasions observer une action effective du Pimozide qui semble sans rapport :

- soit avec la thérapeutique antérieure,
  (observation nº 6 : action bénéfique du Pimozide employé dans un cas de schizophrénie fruste après épuisement semble-t-il de l'action d'un autre neuroleptique jusque là efficace),

- soit avec la résolution fortuite du syndrome délirant (observation nº 16 : la baisse de la posologie a entraîné une reprise de l'activité délirante, de nouveau réduite en réaugmentant la dose journalière de Pimozide.)

Le plus remarquable est, peut-être, une action évidemment plus subjective mais néanmoins réelle, sur le vécu et l'activité pragmatique des malades traités, qui se prétendent "plus libres", "moins génés", etc.

Cette action, difficilement chiffrable, permet une amélioration de la vie relationnelle des malades qui, d'une part, acceptent plus volontiers leur traitement, éprouvent, d'autre part, moins de difficulté à la reprise d'une vie active, au lieu de ressentir douloureusement l'action du classique "carcan" neuroleptique.

Il faut, sans doute, rapprocher de cette action désinhibitrice le résultat obtenu au cours de l'observation nº 12, à savoir la réapparition d'un délire et d'une certaine agitation chez un schizophrène sombré depuis longtemps dans un autisme déjà prononcé.

Dans un ordre d'idée voisin, on n'a pu mettre en évidence, au cours de cette expérimentation, de syndrome secondaire d'inertie ou de dépression qui puisse être directement reproché à la thérapeutique reçue, comme on peut parfois en observer avec certains neuroleptiques incisifs.

Enfin, comme annoncé, on n'a observé aucune action d'apaisement de l'agitation ; toute les fois que celle-ci s'est manifestée de façon gênante, l'adjonction de sédatifs s'est avérée nécessaire.
(observation nº 2).

EFFETS SECONDAIRES

Dans 12 cas sur 19, on n'a pu observer que des effets secondaires nuls ou négligeables, en tout cas, peu gênants.

Ceux-ci n'en existent pas moins, parfois de façon très prononcée, ayant même conduit, dans deux cas, à l'abandon prématuré du traitement.
(observations nº 7 et 13).

Il s'agit principalement, la plupart du temps, d'effets secondaires de nature extra-pyramidale.:

On a pu remarquer :

- des hypomimies,
- des raideurs des muscles,
- des tremblements,
- des acathisies,
- des dandinements sur place,
- une fois, des troubles oculaires (observation nº 1).

Il est à noter que la présence de ces effets, leur intensité, leur réductibilité par les correcteurs, se sont manifestées de façon très inconstante, sans qu'on ait pu établir une corrélation nette avec l'efficacité du médicament.

Le plus souvent, les correcteurs n'ont été donnés qu'à la demande, une fois installés les troubles, et non de façon systématique.

Sur le plan neuro-végétatif, les phénomènes d'instabilité tensionnelle et d'hypotension n'ont pas été systématiquement recherchés. Des habitudes de service ont d'autre part fait, presque systématiquement, adjoindre de l'Hept-a-Myl ou de la Néosynéphrine, ce qui rendait toute interprétation difficile.

D'autre part, lorsque ces phénomènes se sont produits, (observations nº 9 et 15), l'adjonction de traitements symptomatiques des affections considérées (dépression et mélancolie) étaient plus probablement en cause.

Dans les autres cas, tout ce que l'on peut dire est que les éventuelles incidences sur la tension artérielle n'ont jamais donné lieu à des phénomènes subjectifs.

En revanche, dans un certain nombre de cas, des hyposialorrhées ont été dénoncées par les malades. (observations nº 1, 4, 7, 13, 15, 16).

Ces troubles ont, le plus souvent, pu être réduits par l'adjonction de hautes doses (parfois jusqu'à trois fois cent gouttes) de dihydroergotamine, doses réduites après l'obtention de l'effet correcteur désiré.

C O N C L U S I O N S

En conclusion, on peut dire que le Pimozide est un neuroleptique :

- incisif, ayant une action certaine sur les syndromes délirants , son action en tant qu'hallucinolytique semblant toutefois inférieure à celle de l'Halopéridol ;

- ayant un effet désinhibiteur constaté tant sur le vécu des malades qu'en ce qui concerne leurs possibilités de réinsertion active à la sortie de l'hopital ; pouvant même éventuellement faire réapparaître un délire chez un schizophrène autistique ;

- entraînant, dans un certain nombre de cas, l'apparition d'effets secondaires extra-pyramidaux nécessitant l'adjonction de correcteurs, moins fréquemment de phénomènes d'hyposialorrhée ;

- n'ayant pas d'effet sédatif en ce qui concerne les états d'agitation (il n'existe d'ailleurs par de forme injectable) ;

Doyen de la Faculté
de Médecine
Broussais - Hôtel-Dieu

- dont le mode d'administration (une seule prise orale par jour) permet l'allègement de l'astreinte médicamenteuse des malades traités.

Ces propriétés font du Pimozide un médicament qui présente une utilité certaine, en particulier au cours des cures d'entretien, éventuellement en relai d'une thérapeutique neuroleptique plus complète ou plus puissante.

L'indication privilégiée semble être dans ces conditions la post-cure d'un syndrome délirant chronique, tout spécialement au cours de la phase de réinsertion de la personne traitée.

Doyen de la Faculté
de Médecine
Broussais - Hôtel-Dieu

B I B L I O G R A P H I E

BARO F., VAN LOMMEL R., DOM R., DE MESMAECKER L. :
Pimozide treatment of chronic schizophrenics as compared with haloperidol an penfluridol maintenance.

BARTOLI D., RABINOVITCH S. :
Introduction d'un nouveau médiateur médicamenteux à l'hopital de jour : ses effets de relation.

BOBON D.P., PLOMTEUX G., HEUSGHEM C., BOBON J. :
Clinical toxicology an efficacy of Pimozide
(Int. Pharmaco. 4, 194-203, 1970).

BRASSEUR R. :
Essais cliniques du pimozide dans le traitement des psychoses chroniques.
(Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue Française - Bruxelles, 8 - 13 septembre 1969).

BRUGMANS J. :
A multicentric clinical evaluation of pimozide : a preliminary report.
(Acta neurol. Belg., 68, 875 - 1968).

CAZZULIO C.T., ANDREOLA M.L., CONGER R., RUSSO R.C. :
Osservazioni sperimentale su un nuovo derivato piperidinico : il pimozide.
(Atti II Riunione Nazionale Società Italiana di Neuropsicofarmacologia p. 296 - 305, 1969).

COIRAULT R. :
Expertise clinique non publiée.

DAYNES D., HENRY P., BERGOUIGNAN M., FAVAREL-GARRIGUES, BELAIR J.P. (Bordeaux) :
Essai du Pimozide dans les psychoses aigues et chroniques.

DEBRAY P. :
Expertise clinique non publiée.

DE SILVA F.P.R., KENWAY A.K., MORRIS P.A., MACKENZIE D.H., MASHETER H.C. :
Pimozide in schizophrenia (Rapport intérimaire).

FOG R., PAKKENBERG H. :
Combined nitoman - pimozide treatment of huntington's chorea and other hyperkinetic syndromes.
(Acta Neurol. Scandinav. 1970).

FOUKS L. :

Expertise non publiée.

FOUKS L., PERIVIER E., FROGE E., HOUSSAIT A., MATHIS P., FERRAGU Y. :
Etude clinique d'un nouveau neuroleptique original, le Pimozide.
(Cahiers de Médecine 1971, 12 (16) 1405-1409)

GIUDICELLI S. :
A propos de l'essai thérapeutique d'un nouveau neuroleptique incisif.
(Travail du service des maladies nerveuses du Professeur MOUREN - Hopital Ste Marguerite - Marseille).

HENRY P., DAYNE D., BERGOUIGNAN M. :
Essai thérapeutique d'un nouveau neuroleptique à action prolongée, le Pimozide.
(Annales médico-psychologiques, T. 1 1970 nº 4, p. 611 à 616).

JANKE W., DEBUS G. :
Double-blind psychometric evaluation of pimozide and haloperidol versus placebo in emotionally labile volunteers.

LAMBERT P.A. :
Expertise clinique non publiée.

LE VANN L.J. :
Clinical evaluation of pimozide in adolescents.
(Symposium London, March 31, 1971).

LE VANN L.J. :
Pimozide study
(Rapport intérimaire).

LICHTENSTEIN Luz. C.S., FORLENZA NETO O., UCHOA D.M. :
Experimentaçao com o pimozide en pacientes cronicos.
(Bol. de Psiq. S.P. 3 (2) 19-30 - 1970).

MAIRLOT F. :
Délire et Pimozide.
Essai de compréhension opérationnelle.
(Médecine et hygiène nº 971, 15.07.71).

PERIVIER MM., HOUSSAIT, FROGE, Mme GILBERT, MATHIS M. :
Etude d'un nouveau neuroleptique original, le Pimozide.
(An. Médico-psycho. 2 (3) 430-433 - 1971).

POLDINGER W. :
Clinical experience with pimozide.
(Rapport intérimaire).

ROPERT R. & M. :
Essais cliniques d'un nouveau neuroleptique dérivé desbutyrophénones : le Pimozide.

WOLFGANG HUBER M.D., EUSTACE A., SERAFETINIDES M.D., Ph. D. JOHN P., COLMORE M.D., MERVIN CLARK M.D. :
Pimozide in chronic schizophrenic patients.
(The Journal of Clinical Pharmacology, July-August 1971, vol. II nº 4).

WAUTERS A. :
Essai sur la phénoménologie du Pimozide.
(Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, LXVII^{e} Session, Bruxelles, 8-13 Sept. 1969).

TABLE DES MATIERES

	Page
Introduction	1
Formule chimique	3
Etude toxicologique	4
Propriétés cliniques et conditions d'expérimentation	7
Observations	9
Tableau résumé des observations	31
Tableau synoptique des résultats	32
Discussion des résultats	33
Effets secondaires	36
Conclusions	39
Bibliographie	41